

ДМИТРО СЕРГІЙОВИЧ МЕЧЕВ¹, ВОЛОДИМИР ПАВЛОВИЧ ІВЧУК¹,
МАРИНА ВЯЧЕСЛАВІВНА СОКОЛОВСЬКА¹, НАТАЛЯ АНАТОЛІЇВНА ЄФРЕМОВА²,
ТЕТЯНА МИХАЙЛІВНА ГОВОРУХА²

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

² Київський міський клінічний онкологічний центр

ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ДІТЕЙ

Мета роботи. Оцінити переваги конформного опромінення з метою підвищення ефективності комплексного лікування злоякісних пухлин головного мозку у дітей.

Матеріали і методи. У дитячому відділенні КМКОЦ проведено променево лікування 43-х дітей у віці 3–17 років. Післяопераційну променево терапію отримали 40 пацієнтів, радіотерапію як самостійний метод лікування — 3 дитини.

Результати. При супратенторіальних локалізаціях пухлин проводили субтотальне опромінення в два етапи: РОД 1,6–2,0 Гр, СОД на пухлину = 52–57,0 Гр. При медулобластомах, епендимоммах, герміномах пацієнтів опромінювали за краніоспінальною методикою: на первинне вогнище СОД 50–54,0 Гр, на спинний мозок — 26–30,0 Гр. Променево терапію доповнювали курсами хіміотерапії згідно з протоколами МОЗ України.

Висновки. Застосування конформного опромінення злоякісних пухлин головного мозку у дітей в комплексному їх лікуванні дозволяє забезпечити найкращий просторовий розподіл дози та здійснити опромінення в достатніх канцерцидних дозах. Ретельне планування радіотерапії знижує ймовірність променевих змін у критичних органах, що впливає на подальшу якість життя зростаючих пацієнтів. Сучасна конформна променево терапія це високоточний і високоефективний метод протипухлинної дії в лікуванні злоякісних пухлин головного мозку у дитячому віці.

Ключові слова: пухлини, головний мозок, діти, променево терапія, хіміотерапія, операція.

В останнє десятиліття в світі відмічається постійне зростання захворюваності на пухлини головного мозку серед дорослого і дитячого населення. В структурі дитячої онкологічної захворюваності ця недуга посідає друге місце і складає 1,9 на 100 тис. дитячого населення. Згідно з Національним канцер-реєстром України кількість випадків захворювання в 2014 році становила 153 (хлопчиків — 90, дівчаток — 63), а показник смертності від пухлин головного мозку на 100 тис. дитячого населення складає 0,8 [3]. Невтішними також є і результати лікування цих пацієнтів. Так, середня тривалість життя прооперованих хворих, за даними різних авторів, складає від 6 до 9–12 місяців [1, 2], отже пошук шляхів підвищення ефективності лікування нейроонкологічних хворих дитячого віку є актуальним.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

У дитячому відділенні Київського міського клінічного онкологічного центру у 2011–2014 роках проведено променево лікування 43 дітей на злоякісні пухлини головного мозку. Серед пацієнтів налічувалося

25 хлопчиків і 18 дівчаток віком від 3 до 17 років. Середній вік становив 9 років. Усі діти до спеціального лікування були повністю обстежені. Діагноз встановлювали на основі МРТ дослідження головного та спинного мозку і отриманої морфологічної верифікації.

Серед гістологічно підтверджених пухлинних структур виявлено такі: медулобластома — 14 (35,0%), астроцитомма — 9 (22,5%), епендимомма — 6 (15,0%), гліобластома — 5 (12,5%) випадків. Різні види герміном (нейроектодермальних пухлин) були у 6 (15%) дітей. У 3 випадках морфологічна будова пухлини не досліджувалась у зв'язку із неможливістю хірургічного втручання. Слід зазначити, що серед 25 хворих, у яких при гістологічному дослідженні пухлини вказаний ступінь її диференціювання, низькокодиференційовані пухлини (G 3–4) спостерігалися у 18 (72,0%) випадках.

За локалізацією пухлини були розташовані у різних ділянках великих півкуль головного мозку у 15 (34,9%) хворих, інфратенторіально — в задній черепній ямці та стовбурі мозку у 22 (51,2%) та у 6 (14,0%) осіб відповідно.

У 40 хворих променево лікування проводилося після різного за обсягом оперативного втручання:

© Д. С. Мечев, В. П. Івчук, М. В. Соколовська,
Н. А. Єфремова, Т. М. Говоруха, 2016

субтотальне видалення пухлини — 35 (87,5%), тотальне — 4 (10,0%) випадки та у 1 дитини (2,5%) виконана стереотаксична біопсія пухлини. У 3 пацієнтів пухлини були локалізовані у глибоких та функціонально важливих структурах головного мозку, тому хірургічне втручання у них не проводилось.

Враховуючи нерадикальне хірургічне лікування, хворим проводили післяопераційну радіотерапію. Конформне фотонне опромінення здійснювали на лінійному прискорювачі ONCOR Impression Plus (Siemens) енергією 6 MeV.

Оскільки у переважної більшості хворих дітей пухлини були високозлоякісними і малорадіочутливими, їх лікування проводили в поєднанні з хімотерапією згідно з Клінічними протоколами лікування пухлин центральної нервової системи у дітей (затвердженими МОЗ України).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перед проведенням високотехнологічного променевого лікування уточнювали встановлений діагноз за даними МРТ та КТ обстеження. Після цього здійснювали планування променевої терапії (ПТ) з урахуванням гістологічної структури пухлини (ступеня злоякісності), її локалізації, поширеності, віку і загального стану дитини. Загальний стан пацієнтів дитячого віку оцінювали за шкалою *Lasnsky*.

Наступним етапом планування радіотерапії була топометрична підготовка до опромінення, яка включала вибір оптимального варіанту опромінення, його об'ємів залежно від локалізації пухлини, її розмірів. Передпроменеву підготовку здійснювали на спіральному комп'ютерному томографі Somatom spirit (Siemens) з віртуальним симулятором Emotion Duo. При необхідності КТ сканування та процедури ПТ проводили під загальною анестезією (сedaцією пацієнта), медикаментозний склад якої, як і об'єм розчинів, визначалися дитячим лікарем-анестезіологом.

Для іммобілізації застосовували індивідуальні фіксуєчі термопластичні маски для голови та стандартні дитячі підголівники. Фіксацію голови пацієнта проводили у вертикальному положенні підборіддя в позиціонуванні хворого лежачи на спині. Це дозволяло комфортно та надійно фіксувати голову хворого, запобігти ускладненням, пов'язаним із проведенням ПТ під наркозом, та мінімізувати погрішності укладки при кожному сеансі лікування, що обґрунтовано в роботах інших дослідників [4, 7].

Перш за все на КТ зрізах визначалися основний пухлинний об'єм (GTV), що відповідає розмірам пухлини згідно з даними МРТ, КТ обстежень. Втім, враховуючи субклінічне розповсюдження пухлини, особливо при низькодиференційованих пухлинах, визначали клінічний об'єм (CTV), який включає саму пухлину та зону її субклінічного поширення. В подальшому визначали лікувальний і опромінюваний об'єми, залежно від ступеня інфільтративного росту пухлини, її радіочутливості. Обов'язковим було винесення усіх критичних структур, які можуть потрапляти у зону

опромінення для подальшого дозиметричного планування. Така підготовка дає змогу здійснити конформне опромінення та забезпечити найкращий просторовий розподіл дози, в тому числі при інфільтруючих високозлоякісних пухлинах.

Дозиметричне планування проводили з використанням автоматизованих програм на комп'ютерній системі XiO (CMS). Запропоновані плани оцінювали за DVH-гістограмами (доза-об'єм), враховуючи гранично толерантні дози (ГТД) на критичні органи, згідно з таблицями QUANTEC [6].

Так, при високозлоякісних астроцитомах, гліобластомах проводили краніальне опромінення. На першому етапі променеве лікування здійснювали з 4–8 полів (методика 3D-CRT) разовою осередковою дозою (РОД) 1,6–1,8 Гр. Ритм опромінення — щоденно, 5 разів на тиждень. Сумарна осередкова доза (СОД) становила 30–40 Гр залежно від віку дитини, гістоструктури пухлини, її радіочутливості. Розміри полів опромінення визначалися розмірами пухлини + 2–3 см від новоутворення. На другому етапі пухлину опромінювали зменшеними полями (+ 1–2 см від патологічного осередку) за багатопільною методикою (рис. 1). РОД = 1,6–2,0 Гр, СОД = 20–30 Гр. Поглинута доза на пухлину за два етапи складала 52–57 Гр.

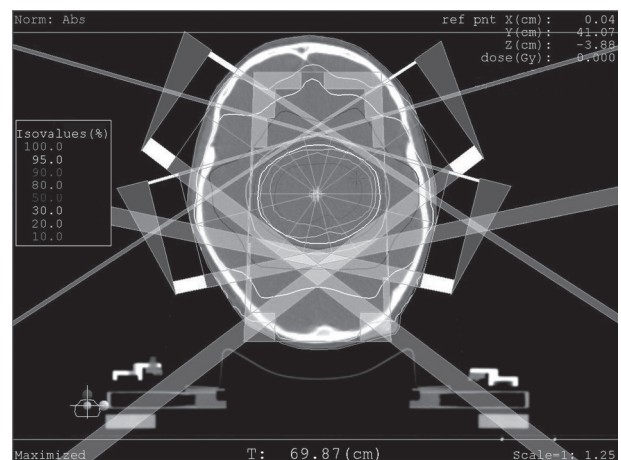


Рис. 1. Краніальне конформне опромінення пацієнта 15 років із астроцитомою головного мозку (ізодозний розподіл)

При пухлинах, схильних до розповсюдження субарахноїдальним простором (медуллобластоми, епендимомі, гермінومی), застосовували краніоспінальну методику опромінення (КСО) також у 2 етапи при 3D-CRT. На I етапі променевому впливу підлягав практично весь головний мозок з двох зустрічних полів (нижня межа C_{II}) при РОД = 1,6–1,8 Гр до СОД = 28–32,0 Гр. У подальшому опромінювали лише первинний осередок — задньочерепну ямку (ЗЧЯ) до СОД 20–22,0 Гр. Таким чином, на первинний осередок підводилася доза 50,0–54,0 Гр, що узгоджується із даними інших дослідників [4, 5]. На II етапі лікування променевому впливу підлягав весь спинний мозок від C_{III} до S_{II} при суворому дотриманні меж полів опромінення. Спинний мозок опромінювали через наявність у спинномозковому лікворі морфологічно підтверджених злоякісних клітин. РОД становила

1,6–1,8 Гр, СОД = 30,0–36,0 Гр. Спинальне поле в залежності від зросту дитини ділили на 2–3 частини. Відстань між ними підбирали індивідуально, залежно від глибини розташування спинного мозку. Багатопільне опромінення (переважно 3–5 полів) здійснювали з центрацією на ізоцентр кожного поля з виключенням крижово-здухвинного зчленування. Ширина полів становила 5–8 см в залежності від віку дитини та з урахуванням глибини залягання спинного мозку (рис. 2).

При конформному опроміненні патологічного процесу в необхідних лікувальних дозах променевого навантаження на критичні органи, які потрапляли в зону опромінення, було значно нижчим за їх ГТД (рис. 3). Так, згідно з DVH-діаграмами при КСО у дитини із медуллобластомою максимальна доза за весь курс лікування становила: на зорові нерви — 36,0 Гр (ГТД = 50,0 Гр), на кришталики — 2,0 Гр (ГТД = 10,0 Гр), на щитоподібну залозу — 20,0 Гр (ГТД = 45,0 Гр). Це в подальшому мінімізує вірогідність розвитку променевих ускладнень у життєво важливих органах та позначиться на якості життя.

Під час опромінення у 15 хворих з радіорезистентними пухлинами впродовж всього курсу радіотерапії застосовували темодал у дозі 75 мг/м² щоденно як радіомодифікатор. Після завершення ПТ пацієнти продовжували прийом темодалу у дозі 150–200 мг/м² протягом 5 днів з інтервалом між циклами в 28 днів. Кількість курсів становила від 4 до 6. У решти хворих

проводили хіміотерапію (від 3 до 8 курсів) із застосуванням вінкристину, метотрексату, циклофосфану. Схеми та дозування відповідали протоколам, затвердженим МОЗ України.

Таким чином, комплексне лікування злоякісних пухлин головного мозку у дітей підвищує його ефективність. Хірургічним методом видаляється основний об'єм пухлини, що покращує умови для подальшого променевого лікування. Радіотерапія запобігає виникненню місцевих і дистанційних рецидивів, а також метастазів у субарахноїдальному просторі, а наступна хіміотерапія доповнює променево лікування і розрахована на профілактику віддалених метастазів.

ВИСНОВКИ

1. Застосування конформного опромінення злоякісних пухлин головного мозку у дітей в комплексному їх лікуванні дає змогу забезпечити найкращий просторовий розподіл дози та здійснити опромінення пухлини в достатніх канцерцидних дозах.

2. Ретельне передпроменево планування сприяє зниженню в майбутньому ймовірних променевих змін у критичних органах, що впливає на подальшу якість життя пацієнтів, що продовжують рости.

3. Сучасна конформна променево терапія це високоточний і високоефективний метод протипухлинної дії в лікуванні злоякісних пухлин головного мозку у дитячому віці.

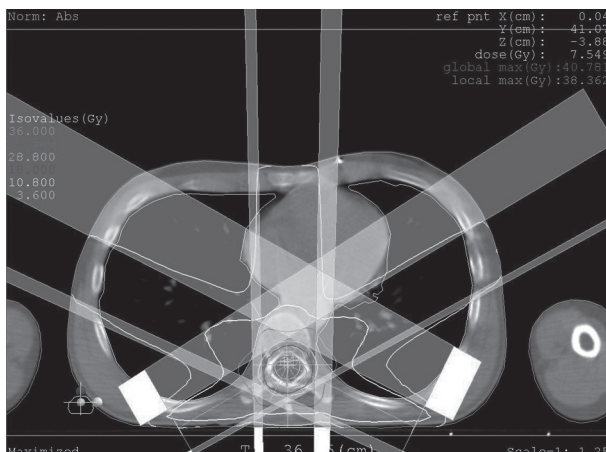


Рис. 2. Краніоспинальне опромінення у пацієнта 10 років при медуллобластомі. Опромінення спинного мозку: об'єм, орієнтація полів та ізодозний розподіл

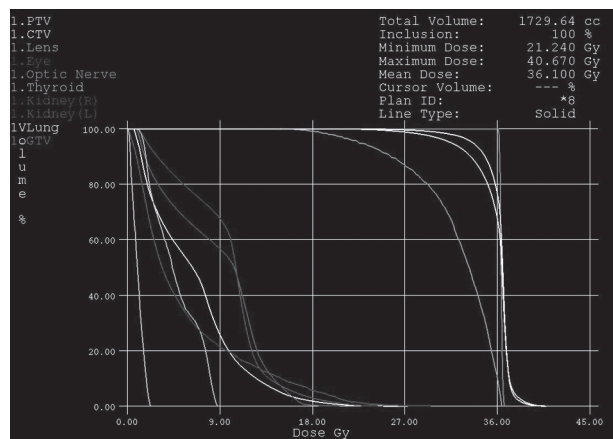


Рис. 3. Гістограма DVH (доза-об'єм) при краніоспинальному опроміненню медуллобластомі у пацієнта 10 років. Променево навантаження на лікувальні об'єми опромінення та критичні органи

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Желудкова О. Г. Лечение опухолей головного мозга у детей / О. Г. Желудкова // Врач. — 2011. — № 12. — С. 22–27.
2. Особенности супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей головного мозга у детей младшего возраста / Ю. А. Орлов, А. В. Шаверский, А. А. Свист и др. // Укр. нейрохірург. журн. — 2012. — № 4. — С. 46–49.
3. Рак в Україні, 2013–2014: Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. — Київ, 2015. — № 15. — 94 с.
4. Шонус Д. Х. Медуллобластома у дітей. Клиника, диагностика, лечение, нерешенные проблемы (обзор литературы) / Д. Х. Шонус, О. И. Щербенко // Вестн. неврологии, психиатрии и нейрохирургии : науч.-практ. рецензируемый журн. — 2013. — № 9. — С. 22–55.
5. Long-term results of combined preradiation chemotherapy and age-tailored radiotherapy doses for childhood medulloblastoma / M. Massimino, G. Cefalo, D. Riva, V. Biasson et al. // J. Neurooncol. — 2012, May. — Vol. 108, N 1. — P. 163–71.
6. Use of normal tissue complication probability models in the clinic / L. B. Marks, E. D. Yorke, A. Gackson et al. // Int. J. Radiation oncology Biol. Phys. — 2010. — Vol. 76, N 3, Supplement. — P. S10–S19.

7. Comparison of supine and prone craniospinal irradiation in children with medulloblastoma / J. Verma, A. Mazloom, B. S. Teh et al. // *Pract Radiat Oncol.* — 2015, Mar-Apr. — Vol. 5, N 2. — P. 93–98.

Стаття надійшла до редакції 28.04.2016.

Д. С. МЕЧЕВ¹, В. П. ИВЧУК¹, М. В. СОКОЛОВСКАЯ¹, Н. А. ЕФРЕМОВА², Т. М. ГОВОРУХА²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

²Киевский городской клинический онкологический центр

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ

Цель работы. Оценить преимущества конформного облучения для повышения эффективности комплексного лечения злокачественных опухолей головного мозга у детей.

Материалы и методы. В детском отделении КГКОЦ проведено лучевое лечение 43-х детей в возрасте 3–17 лет. Послеоперационная лучевая терапия проведена 40 пациентам, радиотерапия в качестве самостоятельного метода лечения — 3-м детям.

Результаты. При супратенториальных локализациях опухолей проводили субтотальное облучение в два этапа: РОД 1,6–1,8–2,0 Гр, СОД на опухоль = 52–57,0 Гр. При медуллобластомах, эпендимоммах, герминомах пациентов облучали по краниоспинальной методике: на первичную опухоль СОД 50–54,0 Гр, на спинной мозг — 26–30,0 Гр. Лучевое лечение дополняли курсами химиотерапии согласно протоколам МОЗ Украины.

Выводы. Применение конформного облучения опухолей головного мозга у детей при их комплексном лечении дает возможность обеспечить оптимальное пространственное распределение дозы и провести облучение опухоли в необходимых канцерцидных дозах. Тщательное планирование снижает вероятность лучевых изменений в критических органах, что в дальнейшем влияет на качество жизни у растущих пациентов. Современная конформная лучевая терапия — это высокоточный и высокоэффективный метод противоопухолевого воздействия в лечении злокачественных опухолей головного мозга у детей.

Ключевые слова: опухоли, головной мозг, дети, лучевая терапия, операция, химиотерапия.

D. MECHEV¹, V. IVCHUK¹, M. SOKOLOVSKA¹, N. YEFREMOVA², T. GOVORUKHA²

¹National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv

²Kyiv City Clinical Cancer Center

RADIATION THERAPY IN TREATMENT OF CHILDREN BRAIN TUMORS

The aim. To evaluate the benefits of conformal irradiation to increase complex treatment efficiency of malignant brain tumors in children.

Methods. In Kyiv City Clinical Cancer Center at children's department have been treated 43 children. All patients were from 3 to 17 years old. 40 of these patients were performed postoperative radiotherapy and 3 — radiation therapy.

Results. In supratentorial tumors were performed subtotal irradiation: 1.6–1.8 Gy per fraction to the 52–57.0 Gy for course. In medulloblastoma, ependymoma, germinoma cases patients were irradiated with craniospinal method: to the primary tumor 50–54.0 Gy, to the spinal cord — 26–30.0 Gy. According to the protocols, radiation treatment was combined with following chemotherapy.

Conclusions. Conformal irradiation at complex treatment of brain tumors in children makes possibility to ensure optimal spatial dose distribution of tumor irradiation and to conduct effective doses. Correct pre-radiation planning reduced the estimated risk of changes in the critical organs. It is very important for increasing the life quality in growing patients. Conformal radiotherapy — is highly accurate and highly effective method in the treatment of malignant brain tumors in children.

Keywords: brain tumors, children, radiation therapy, chemotherapy, operation.

Контактна інформація:

Мечев Дмитро Сергійович

д-р мед. наук, професор, зав. кафедри радіології НМАПО ім. П. Л. Шупика

вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна

тел.: +38 (044) 483-06-05